



TITLE:

上大静脈腫瘍塞栓から右心房内へ進展した晩期再発型進行精巣腫瘍の1例

AUTHOR(S):

三宅, 牧人; 藤本, 清秀; 松下, 千枝; 千原, 良友; 田中, 雅博; 平山, 暁秀; 平尾, 佳彦; 植村, 天受

CITATION:

三宅, 牧人 ...[et al]. 上大静脈腫瘍塞栓から右心房内へ進展した晩期再発型進行精巣腫瘍の1例. 泌尿器科紀要 2009, 55(6): 371-375

ISSUE DATE:

2009-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/79902>

RIGHT:

許諾条件により本文は2010-07-01に公開

上大静脈腫瘍塞栓から右心房内へ進展した 晩期再発型進行精巣腫瘍の1例

三宅 牧人¹, 藤本 清秀¹, 松下 千枝¹, 千原 良友¹
田中 雅博¹, 平山 暁秀¹, 平尾 佳彦¹, 植村 天受²

¹奈良県立医科大学泌尿器科学教室, ²近畿大学医学部泌尿器科学教室

TUMOR THROMBUS ARISING FROM THE SUPERIOR VENA CAVA AND EXTENDING INTO THE RIGHT ATRIUM IN A PATIENT WITH ADVANCED TESTICULAR GERM CELL TUMOR

Makito MIYAKE¹, Kiyohide FUJIMOTO¹, Chie MATSUSHITA¹, Yoshitomo CHIHARA¹,
Masahiro TANAKA¹, Akihide HIRAYAMA¹, Yoshihiko HIRAO¹ and Hirotsugu UEMURA²

¹The Department of Urology, Nara Medical University

²The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

A 24-year-old man was referred to our hospital with a painless mass on the left side of his neck. Ultrasonography detected right testicular tumor and computerized tomography scanning revealed a left supraclavicular lymph node mass and bulky retroperitoneal lymph node mass. He initially underwent right high orchiectomy, combination chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular non-seminomatous germ cell tumor. Six years later, late relapse was detected in the lung. After complete remission of the lung metastasis with chemotherapy, the serum alpha-fetoprotein began to increase because of superior vena caval thrombus extending into the right atrium. Emergency surgical excision was performed successfully using extracorporeal circulation to prevent pulmonary embolism and the resected specimen pathologically revealed adenocarcinoma interpreted as teratoma malignant transformation. Adjuvant chemotherapy consisting of paclitaxel, ifosfamide and nedaplatin were administered for subsequent slight elevation of serum F-human chorionic gonadotropin β , resulting in successful normalization again. Later, he suddenly died of cerebral infarction without any evidence of recurrence 138 months after his initial presentation. We report herein an extremely uncommon case of advanced testicular germ cell tumor with development of superior vena caval thrombus extending into the right atrium.

(Hinyokika Kiyo 55 : 371-375, 2009)

Key words : Testicular germ cell tumor, Superior vena cava metastasis, Intra-cardiac extension

緒 言

精巣腫瘍の大静脈転移から腫瘍塞栓を形成し、右心房内進展する症例は稀である。今回われわれは、初期治療より7年経過した後に上大静脈腫瘍塞栓を形成し、一部が右心房へ進展した進行精巣腫瘍の1例を経験したので、これまでに報告されている類似症例16例の文献的考察を交えて報告する。

症 例

患者：24歳、男性

主訴：左頸部の無痛性腫瘍

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：(祖父)大腸癌, (祖母)胃癌

現病歴：1996年5月、左頸部腫瘍を訴えて当院一般外科を受診した。頸部 computerized tomography (CT) にて左鎖骨上リンパ節腫瘍を指摘され、同部の経皮的

生検を施行されたところ、未分化な腫瘍細胞のリンパ節転移と病理組織診断された。腹部CTでは傍大動脈リンパ節転移(52×33×79 mm)も認め、血液検査ではLDH、 α -fetoprotein (AFP)、free- β -human chorionic gonadotropin (F- β HCG)の異常高値を認めたため、精巣腫瘍原発のリンパ節転移が疑われた。触診上は精巣に明らかな異常を認めなかったが、超音波断層検査で右精巣内に長径約3 cmの腫瘍を認め、精査加療のため当科へ入院した。

入院時現症：身長165 cm, 体重66.5 kg, 血圧124/74 mmHg, 体温36.5°C。両側精巣に腫大や硬結など明らかな異常を認めなかったが、左鎖骨上には無痛性腫瘍を触知した。

入院時検査所見：血算異常なし。血液生化学検査ではLDHが2,419 IU/l (基準値：230~460)が上昇し、血液腫瘍マーカーはAFPが365.4 ng/ml (基準値：<20)、F- β HCGが13.7 ng/ml (基準値：<0.1)

と高値であった。

入院後経過：ただちに右高位精巣摘出術を施行し、病理組織所見は seminoma と embryonal cell carcinoma の混合型で、進行精巣原発胚細胞性腫瘍 pT₁N₃M_{1a}(LYM) と診断した。術後、pepleomycin (0.1 mg/kg on days 1, 3, 5), etoposide (100 mg/m² through days 1~3), cisplatin (20 mg/m² through days 1~5) 併用による化学療法を3コース施行したところ、LDH, AFP および β HCG は正常化し、頸部 CT 上でも左鎖骨上リンパ節転移はほぼ完全に消失した。その後、縮小した傍大動脈リンパ節転移病変を含めて後腹膜リンパ節郭清術を施行したが、摘出標本において viable tumor cell が残存していたため、追加療法として末梢血幹細胞輸血併用大量化学療法 (ifosphamide, carboplatin, etoposide をそれぞれ 1.5 g/m², 250, 300 mg/m² days 1~5) を1コース施行し、1997年1月以降は外来にて経過観察した。2003年5月に、定期検査の胸部 CT で多発性肺転移を指摘され、pepleomycin, etoposide, cisplatin 併用化学療法を再度1コース施行した。効果がみられなかったため、paclitaxel (175 mg/m² on day 1), ifosphamide (1.2 g/m² through days 2~6), cisplatin (20 mg/m² through days 2~6) 併用化学療法を2

コース追加し、胸腔鏡下肺腫瘍切除術を施行した結果、臨床および病理組織学的に完全寛解が確認された。さらに術後5カ月が経過した2004年7月、血清 AFP の再上昇 (56.8 ng/ml) を認めたが、LDH および F- β HCG は基準値内であり、自覚症状はなく、理学的所見でも明らかな異常は認めず、FDG-PET 検査や骨シンチグラムあるいは頭部 CT においても明らかな再発病変は認めなかった。しかし、胸部 magnetic resonance imaging (MRI) において、右心房内へ進展する上大静脈腫瘍塞栓を認めたため (Fig. 1A, B), 緊急で体外循環による上大静脈および右心房内腫瘍塞栓摘出術を施行した。

術中所見：体外循環開始後、右心房から上大静脈にかけて切開し、内腔にある腫瘍塞栓へとアプローチした。上大静脈内の長軸方向に腫瘍茎は付着しており、一部では血管壁内への浸潤が認められ、右心房内の浮遊腫瘍を含めて可及的に切除した。手術時間は5時間

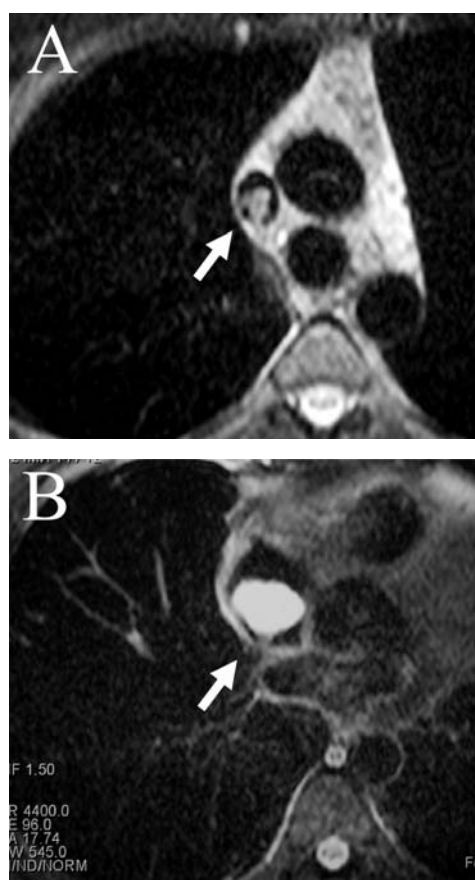


Fig. 1. T2-weighted thoracic MRI shows a tumor thrombus arising from the SVC wall (A) and free floating cystic mass in the right atrium (B).

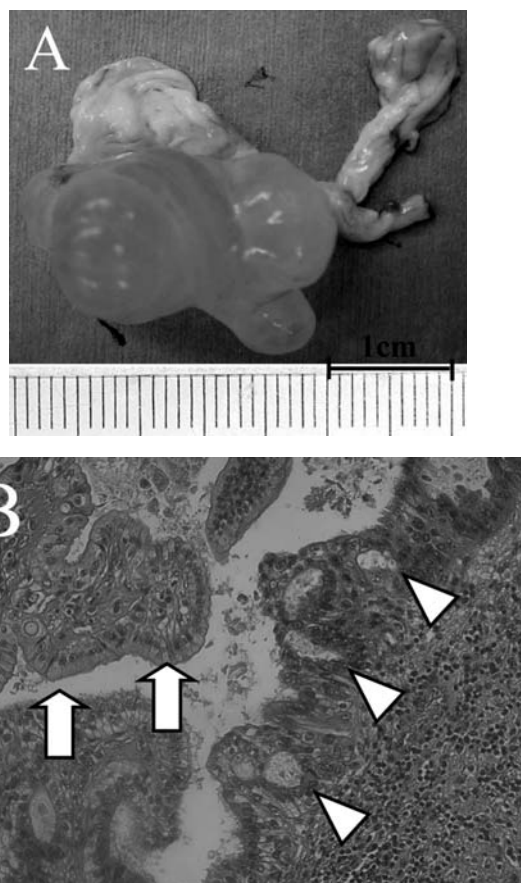


Fig. 2. (A) Macroscopic examination of the resected specimen revealed a pedunculated yellow polycystic tumor with fibrous stalk attached to the SVC wall. The cystic lesion was filled by mucinous fluid (specimen size, 4.5 × 3.0 × 2.5 cm). (B) Microscopic examination of sections stained by hematoxylin and eosin (×100) reveals adenocarcinoma cells proliferating variously in ductal (white arrowheads) and papillary structures (white arrows).

41分, 出血量は 219 ml であった.

摘出標本肉眼的所見: 上大静脈に付着していた腫瘍塞栓の茎部は白色で, 心房内で浮遊していた部位は淡黄色透明な粘液を含有する多胞性腫瘍であった (Fig. 2A).

病理組織学的所見: 奇形腫悪性転化 (TMT, Teratoma with malignant transformation) に伴う粘液産生性腺癌と診断された (Fig. 2B).

術後経過: 術後, 血清 AFP 値は速やかに正常化した³, F-βHCG が 0.53 ng/ml と軽度高値であったため, paclitaxel (210 mg/m² on day 1), ifosfamide (2 g/m² through days 2~4), nedaplatin (100 mg/m² on day 2) 併用化学療法を 3 コース施行し, 血液腫瘍マーカーは正常化し, 以後 2 年間は再発なく経過した. その後, 歩行困難な下腿浮腫, 腹水貯留による腹部緊満および胸水による呼吸不全が出現し, 精査加療のため再入院した. 血液腫瘍マーカー, 全身画像検

査, 腹水および胸水の細胞診や腫瘍マーカーなどの多角的に頻回の検査を行ったが, 明らかな腫瘍再発所見を認めなかった. 腹水および胸水は利尿剤による改善効果に乏しく, 頻回の経皮的ドレナージなどで保存的に対応したが, 全身状態が徐々に悪化し, 初診から 138 カ月を経過した 2008 年 2 月突然意識消失後に, 脳梗塞と思われる状態で死亡した.

考 察

胚細胞性腫瘍における好発転移部位は後腹膜リンパ節, 肺, 肝, 骨などである. 稀な転移様式として, 上大静脈, 下大静脈あるいは心腔内壁への転移から生じる腫瘍塞栓形成があげられる. Husband ら¹⁾の報告によると, 転移性胚細胞腫瘍の剖検症例 650 例のうち大静脈系への転移を認めた症例は 4 例のみであった. また, 別のグループによる剖検症例 154 例の検討では, 大静脈系腫瘍塞栓, 心腔内への直接転移の頻度はそれ

Table 1. The Clinicopathological summary of 17 reported cases of testicular germ cell tumor with intracardiac tumor thrombus with or without vena caval thrombus

No.	Year of publish	First author	Patient age	Primary testicular tumor			Tumor thrombus					Follow-up** duration/ outcome
				Laterality	Pathology	Clinical stage [†]	Time from orchiectomy (months)	Complaints or symptoms	Stalk location* and extension	Treatments	Pathology	
1	1965	Fleming ³⁾	36	L	T	I	7	Chest pain, dyspnea	SC*-SVC-RA-RV	No treatment	T	8/CSD
2	1983	Melvin ⁴⁾	32	ND	E	III	108	Chest pain	RA*-RV	Surg	E	ND
3	1985	Maione ⁵⁾	28	ND	E	III	0	Sudden stroke	RA	Surg	E	12/CSD
4	1986	Pillai ⁶⁾	40	L	MT	III	24	Dyspnea	RA*-RV-PA	Surg, CTx	MT	18/CSD
5	1991	Paule ⁷⁾	42	ND	E + T	III	11	Dyspnea	RA*-IVC	Surg, CTx, RTx	MT	14/NED
6	1991	Kanda ⁸⁾	34	L	ImT	III	16	Asymptom	SC*-SVC-RA	Surg	ImT	14/NED
7	1992	Moon ⁹⁾	25	R	E + T	III	7	Asymptom	IVC*-RA-RV	Surg	MT	24/NED
8	1992	Pickuth ¹⁰⁾	23	R	ImT	III	36	Systolic murmur, dyspnea	RV	CTx	ND	1/CSD
9	1992	Pickuth ¹⁰⁾	40	L	ImT	III	12	Systolic and diastolic murmur	RA*-RV-PA	Surg, CTx	MT	24/CSD
10	1992	Geffen ¹¹⁾	34	L	S + E	III	0	Dyspnea, cough, fever	IVC*-RA	CTx, Surg	N	19/NED
11	1993	O'Donnell ¹²⁾	20	R	ImT	I	72	Systolic murmur	RV	Surg, CTx	E + MT	36/NED
12	1995	Savarese ¹³⁾	25	L	MT + E + C	III	0	Body weight loss	IVC*-RA-RV	Surg, CTx	E + Y + C	24/NED
13	1999	Low ¹⁴⁾	14	R	E	III	0	Dyspnea	BCV*-SVC-RA	CTx	ND	6/CSD
14	1999	Vohra ¹⁵⁾	21	ND	NS	III	0	Dyspnea, syncope	IVC*-RA-RV	CTx, Surg	MT	36/NED
15	2001	Alaeddini ¹⁶⁾	26	L	Y + E + S + T	III	0	Right-sided heart failure	IVC-RA*-RV	CTx, Surg	MT	ND
16	2003	Stefka ¹⁷⁾	40	ND	NS	ND	120	Dyspnea	SVC*-RA-RV	Surg	Sar	ND
17	2009	Miyake	24	R	E + S	III	84	Asymptom	SVC*-RA	Surg	AC	35/CSD

[†] Clinical staging according to TNM classification system (UICC, 2002, sixth edition), * Asterisks indicate the location of the tumor stalk, ** Follow-up duration from diagnosis of tumor thrombus. Abbreviations: ND; not described, L; left, R; right, T; teratoma, E; embryonal tumor, MT; malignant teratoma, ImT; immature teratoma, S; seminoma, Y; yolk-sac tumor, C; choriocarcinoma, NS; non-seminomatous germ cell tumor, SC; subclavian vein, SVC; superior vena cava, IVC; inferior vena cava, RA; right atrium, RV; right ventricle, BCV; brachiocephalic vein, Surg; surgical excision, CTx; chemotherapy, RTx; radiation, NED; no evidence of disease, CSD; cancer-specific death.

ぞれ11, 3%であった²⁾。これらの大規模な剖検検討の結果から、胚細胞性腫瘍において大静脈系腫瘍塞栓から右心腔内へ進展する症例や心腔内壁へ直接転移する症例はすくないながらも存在することがわかる。

精巣原発胚細胞性腫瘍において右心腔内の腫瘍塞栓を認めた報告例は、われわれが調べえたかぎりでは自験例を含めて17例であった³⁻¹⁷⁾ (Table 1)。そのうち14例で認められた共通する臨床背景として、初診断時より臨床病期Ⅲ期の進行癌であったこと、原発巣の病理所見が非 seminoma 胚細胞性腫瘍であったことが挙げられ、これらは大静脈、右心腔内腫瘍塞栓形成のリスク因子であると考えられる。外科的切除が施行されている症例は14例であり、根治性を高めることを目的として多くの症例では、術前後の化学療法や放射線療法を併用した集学的な治療がなされていた。これら外科的切除施行症例の治療後の経過をみると、自験例を含む8例においては術後14カ月以上の生存期間が得られており、満足できる治療成績といえるであろう。一方で、外科的切除非施行の3症例は早期に死亡しており、全身状態や病態に応じて、外科的切除にふみきることが重要であることが示唆される。Jacqmin ら¹⁸⁾の主張では、外科的切除は化学療法前に施行するべきとし、その理由として化学療法によって生じる腫瘍壊死切片により、肺塞栓をきたす可能性があることを挙げている。逆に Geffen ら¹¹⁾は、十分な heparinization を行うことで、腫瘍壊死切片および腫瘍付随血塊による肺塞栓は予防でき、切除前でも安全に化学療法が施行できるとしている。現状としては、症例数も少ないため一定の治療方法は確立されておらず、今後の症例の集積が待たれる。

右心腔内腫瘍塞栓症例17例の病理組織学的特徴を考察すると、腫瘍塞栓には原発腫瘍と同様の成分が含まれていることが多かった (Table 1)。心腔内腫瘍塞栓に TMT に関連する病理所見を認めた報告症例は過去にはなく、自験例が1例目であった。TMT は成因から以下の2つに分類される。1つは自然発生するもの、もう1つは繰り返し施行される抗癌化学療法や放射線療法が原因となり発生するものである¹⁹⁾。一般に前者と比較して後者は治療反応性が乏しく、予後不良であるとされている。本症例における粘液分泌型腺癌への分化を伴う TMT は、度重なる多剤併用化学療法に起因したと推察され、その後の臨床経過は予後不良であることが予想されたが、外科的切除と術後化学療法によって比較的長期の延命効果を得ることができた。

精巣胚細胞性腫瘍において、初治療による寛解後に再発する症例は2~35%とされており、再発時期は治療終了後2年以内であることがほとんどである²⁰⁾。初治療終了後から2年以上経過してから再発した場

合、晩期再発型と定義され、その頻度は1.2~6.2%であり臨床経過は予後不良であることが多い²¹⁾。晩期再発型精巣腫瘍122症例を後ろ向きに解析した報告²⁰⁾によると、転移部位は頻度の高いものから順に、後腹膜リンパ節 (58%)、縦隔リンパ節 (11%)、頸部リンパ節 (8%)、腸骨領域リンパ節 (8%)、肺 (7%) であった。晩期再発型転移においてはリンパ行性進展が主要な転移様式であり、肺転移や大静脈系腫瘍塞栓など血行性進展が認められることは稀であることが示されている。一方、Michael ら²²⁾による晩期再発型転移巣の詳細な病理組織学的所見の解析によると、TMT に伴う腺癌成分を認めた症例は91例中7例 (7.8%) にすぎなかった。自験例においては、血行性転移主体の晩期再発であり、かつ病理学的に TMT 関連腺癌であったこと、また上大静脈転移から右心房内腫瘍塞栓を形成したことを考慮すると、きわめて稀少な症例であると考えられる。

右心房内腫瘍塞栓に伴う自覚症状として、右心不全や肺塞栓に起因する呼吸苦、胸部痛などが挙げられ、他覚的所見として頻度が高いのは心雑音の聴取であった (Table 1)。胚細胞性腫瘍、特に度重なる多剤併用化学療法の施行既往のある症例の経過観察においては、これらの所見や無症状での血液腫瘍マーカーの上昇などを認めた場合、大静脈系および心腔内転移性病変も視野にいれて精査する必要があると思われる。

文 献

- 1) Husband JE and Bellamy EA: Unusual thoracoabdominal sites of metastases in testicular tumors. *Am J Roentgenol* **145**: 1165-1171, 1985
- 2) Bredael JJ, Vugrin D and Whitmore WF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* **50**: 548-551, 1982
- 3) Fleming PR and Harrison WJ: Intracardiac metastasis from testicular teratoma. *Br Heart J* **27**: 465-468, 1965
- 4) Melvin KN, Howard RJ, Rakowski H, et al.: Embryonal carcinoma of the testis with metastases to the right atrium. *Can J Surg* **26**: 86-88, 1983
- 5) Maione S, Giunta A and Agozzino L: Unusual intracardiac metastasis of a testicular embryonal carcinoma. *Int J Cardiol* **8**: 496-500, 1985
- 6) Pillai R, Blauth C, Peckham M, et al.: Intracardiac metastases from malignant teratoma of the testis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **92**: 118-120, 1986
- 7) Paule B, Brion N, Grunenwald D, et al.: Right atrial extension of an embryonal carcinoma of the testis. *Cancer* **68**: 198-201, 1991
- 8) 神田 輝, 宮元秀昭, 早川和志, ほか: 辜丸腫瘍に対する高位除辜術後右心房内に進展発育した腫瘍血栓の1手術例. *日胸外会誌* **39**: 136-140, 1991

- 9) Moon TD, Fox LS and Varma DG : Testicular teratocarcinoma with intracaval metastases to the heart. *Urology* **40** : 368-370, 1992
- 10) Pickuth D, Eeles R, Mason M, et al. : Intracardiac metastases from germ cell tumours-an unusual but important site of metastasis. *Br J Radiol* **65** : 672-673, 1992
- 11) Geffen DB, Kaneti J, Hendler N, et al. : Testicular carcinoma with inferior vena cava thrombosis extending into the right atrium treated with chemotherapy and anticoagulation. *Eur Urol* **21** : 82-84, 1992
- 12) O'Donnell AF, Maghur HA, Grogan L, et al. : Resection of an intracardiac metastasis from malignant teratoma of the testis. *Ann Thorac Surg* **56** : 1386-1387, 1993
- 13) Savarese DM, Rohrer MJ, Pezzella AT, et al. : Successful management of intracardiac extension of tumor thrombus in a patient with advanced nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urology* **46** : 883-887, 1995
- 14) Low LL, Yip SK, Ang PC, et al. : Testicular carcinoma with superior vena cava obstruction and atrial extension. *Urology* **54** : 363-364, 1999
- 15) Vohra A, Saiz E, Davila E, et al. : Metastatic germ cell tumor to the heart presenting with syncope. *Clin Cardiol* **22** : 429-433, 1999
- 16) Alaeddini J, Chandra M, Tang J, et al. : Cardiac metastasis from testicular mixed germ cell tumor. *Clin Cardiol* **24** : 689, 2001
- 17) Stefka J, Cleveland JC, Lucia MS, et al. : Sarcomatoid intracardiac metastasis of a testicular germ cell tumor closely resembling primary cardiac sarcoma. *Hum Pathol* **34** : 1074-1077, 2003
- 18) Jacqmin D, Bertrand P, Ansieau JP, et al. : Involvement of the caval vein lumen by a metastasis of a non-seminomatous testicular tumor. *Eur Urol* **16** : 233-234, 1989
- 19) Murphy DP, Bancila E, Ciocca RG, et al. : Adenocarcinoma arising within a testicular metastasis. *Urology* **51** : 632-634, 1998
- 20) Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al. : Late relapse of testicular germ cell neoplasms : a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* **173** : 824-829, 2005
- 21) Lehmann J, Ritz M, Nürnberg N, et al. : Retroperitoneal mature teratoma 15 years after initial treatment of testicular mixed germ cell tumor. *Eur Urol* **38** : 644-648, 2000
- 22) Michael H, Lucia J, Foster RS, et al. : The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* **24** : 257-273, 2000

(Received on December 22, 2008)

(Accepted on February 6, 2009)